

INTÉRÊT DU DOSAGE DU PLATINE EN CANCÉROLOGIE CLINIQUE

Christophe Bardin^{a,*}, Estelle Huet^a, Naïma Tafzi^a, Xavier Declèves^a

Résumé

Les applications du dosage du platine dans les milieux biologiques concernent la pharmacologie des médicaments anticancéreux dérivés du platine : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine. La spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (SAAE) et l'ICP/MS sont les deux techniques analytiques de référence. Les trois médicaments sont métabolisés en dérivés actifs à l'origine de l'activité cytotoxique, et le dosage plasmatique du platine permet de doser l'ensemble des composés actifs à base de platine. Pour ces médicaments, des corrélations entre pharmacocinétique et l'activité ou toxicité ont été montrées avec la forme libre de platine (non liée aux protéines). L'adaptation des doses de cisplatine et d'oxaliplatine est faite en fonction de la surface corporelle. Pour le carboplatine, l'adaptation de la dose est réalisée en fonction de l'aire sous courbe de platine libre, soit prédite (formule de Calvert ou formule de Chatelut), soit calculée au cours d'une première administration grâce à des dosages plasmatiques du Pt libre.

Platine – cisplatine – oxaliplatine – carboplatine – spectrométrie d'absorption atomique.

Summary : Role of platinum therapeutic drug monitoring in oncology

Determination of platinum level in biological samples concern pharmacology of platinum derivatives anticancer drugs : cisplatin, carboplatin, oxaliplatin. Flameless Atomic Absorption Spectrometry (FAAS) and Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) are two reference techniques. The three drugs undergo metabolism conducting to reactiv and cytotoxic products. The pharmacokinetic in plasma of the three derivatives show a wide interindividual variability, resulting in differences in term of toxicity and efficacy. For the three of them, plasma clearance is correlated to creatinine clearance and relationships have been shown between ultrafilterable platinum pharmacokinetic and efficacy or toxicity. Nevertheless, carboplatin is still the only platinum derivative drug for which dose is individualised not according to the surface body

area but according to pharmacokinetic parameters. Dose individualisation of carboplatin is based on Calvert or Chatelut equations and choice of target of AUC. It is also possible to adjust the last doses according to determination of plasma platinum level with a limited number of blood samples following the first infusion. Cisplatin and oxaliplatin dosages are based on body surface area.

Platinum – cisplatin – oxaliplatin – carboplatin – atomic absorption spectrometry.

1. Introduction

Contrairement à d'autres éléments, le platine (Pt) n'est pas un composé endogène et n'intervient pas dans le métabolisme humain. Sa présence dans l'organisme est liée à un apport exogène, soit environnemental et toxique, soit dans un cadre thérapeutique avec l'utilisation de médicaments comportant un atome de Pt.

2. Les techniques d'analyse du platine

Deux groupes de méthodes se distinguent. La spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (ou électrothermie SAAE) permet de doser l'élément platine. Cette technique, sensible et spécifique, est devenue la technique de référence. Il n'existe pas à ce jour d'utilisation thérapeutique simultanée de deux médicaments à base de platine. D'autre part, les médicaments cytotoxiques dérivés du platine sont tous métabolisés en composés actifs contenant également du platine. Le dosage du platine élément permet donc d'accéder indirectement à la détermination de l'ensemble des formes actives (médicament et métabolites) présentes dans le milieu biologique. La SAAE est irremplaçable pour les prélèvements obtenus en faible quantité (tissus, prélèvements pédiatriques...) ou ceux dont les valeurs de référence sont basses. Sur le plan analytique, le type de correction de fond fait appel à une correction de type Zeeman et la source spectrale peut être une lampe à cathode creuse. Les seuils de quantification des concentrations de Pt plasmatique total ou libre par SAAE sont de l'ordre de 2 à 5 ng/mL. Le pré-traitement des échantillons est en général simple : dilution de l'échantillon avec des solutions acides et ajout d'un modificateur de matrice type Triton. Le dosage spécifique du Pt libre (Pt plasmatique ultrafiltré) fait appel à des filtres pour ultra-centrifugation à 4°C.

Les méthodes utilisant la chromatographie liquide haute performance (HPLC) associée à une détection UV permettent le dosage non plus de l'élément platine mais du complexe représenté par le médicament contenant un atome de platine. La sensibilité est moindre qu'en SAAE. De plus, en raison d'une réactivité importante du cisplatine et de ses métabolites dans les matrices biologiques, des conditions drastiques de conservation des échantillons doivent être prises, notamment un

^a Service de pharmacie-pharmacologie-toxicologie
Hôtel-Dieu (AP-HP)
1, place du Parvis Notre-Dame
75181 Paris cedex 04

* Correspondance
christophe.bardin@htd.aphp.fr

article reçu le 27 octobre, accepté le 13 décembre 2006.

© 2007 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

stockage à basse température des échantillons biologiques [1]. La spectrométrie de masse couplée à l'HPLC (LC/MS ou LC/MS/MS) permet d'atteindre des seuils de sensibilité très faibles.

Le couplage ICP/MS (ICP pour *inductively coupled plasma*) permet d'obtenir des seuils de sensibilité comparables à la SAAE [31]. Cette technique a notamment été utilisée pour un grand nombre des études pharmacocinétiques concernant l'oxaliplatine. Des techniques très sophistiquées combinant ces méthodes comme l'HPLC-ICPMS/MS/MS permettent de différencier les réponses dues aux métabolites des dérivés du platine [27].

L'expression de la concentration en platine peut faire appel soit à la méthode d'étalonnage externe, soit à la méthode des ajouts dosés en cas d'effets de matrice. Pour le platine, la méthode par étalonnage externe s'avère bien adaptée.

3. Toxicologie environnementale du platine

Les métaux à base de platine ont de nombreuses applications dans l'industrie (notamment comme catalyseurs dans l'industrie automobile). Les sujets exposés de manière chronique aux métaux à base de platine peuvent présenter différents types de troubles. Des phénomènes allergiques au niveau de l'arbre respiratoire, cutané ou oculaire, ont été décrits. Des modèles expérimentaux simulant une exposition prolongée ou aiguë ont montré une perte de poids, des perturbations de la synthèse de l'hémoglobine et de la synthèse hépatique des protéines, des modifications du métabolisme glucidique et lipidique, et des cas de glomérulonéphrites. La principale voie d'absorption est cutanée [23]. Sur le plan toxicologique, les complexes contenant du platine montrent une toxicité assez proche de celle du palladium. Des études expérimentales ont montré un potentiel carcinogène et mutagène sur des lignées cellulaires de mammifères [9]. Comme les autres éléments métalliques, il est indispensable de prendre en compte la spéciation du métal, notamment pour l'expression des valeurs limites d'exposition [19].

4. Les dérivés du platine en thérapeutique

C'est en 1965 que les propriétés du platine sur le cycle cellulaire étaient mises en évidence [21], puis ses propriétés antitumorales [22]. Très vite, la synthèse de quelques dérivés inorganiques du platine conduisit au cisplatine : *cis*-diamminodichloroplatinum (Cl^-)₂Pt⁺⁺-(NH₃)₂. Le cisplatine allait devenir un médicament majeur et incontournable dans de très nombreuses combinaisons chimiothérapeutiques utiles au traitement de cancers urologiques, ovariens, bronchiques... La synthèse et la mise à disposition plus récentes du carboplatine (en 1989) puis de l'oxaliplatine (en 1996) allaient compléter la classe pharmacologique des dérivés du platine.

Les médicaments dérivés du platine sont des antinéoplasiques cytostatiques. Leur mécanisme d'action est similaire à celui des alkylants. Ils se lient à l'ADN dont ils inhibent la synthèse des ponts intra et intercaténaux. L'inhibition des synthèses de l'ARN et des protéines cellulaires n'intervient que secondairement. Trois médicaments contenant du platine sont commercialisés. Les structures chimiques sont représentées sur la figure 1.

- Cisplatine (Cisplatyl®)

Indications d'AMM : tumeurs du testicule, ovaire, col de l'utérus, endomètre, sphère ORL, œsophage, vessie, bronchiques, estomac, cancers épidermoïdes.

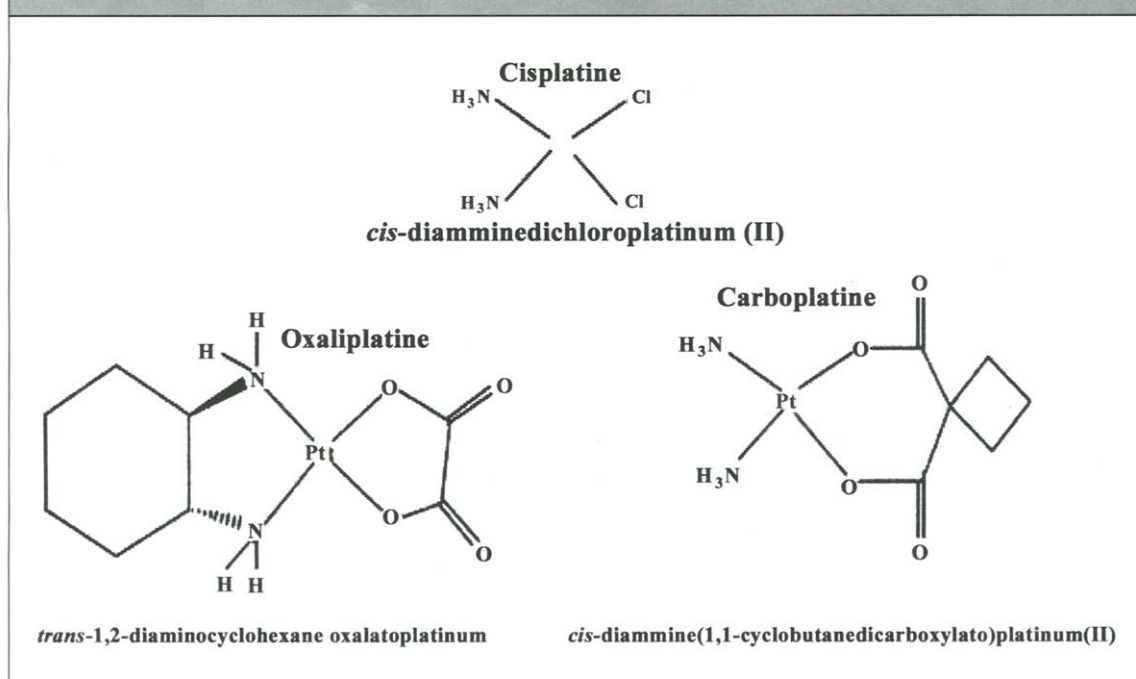
- Carboplatine (Paraplatine®)

Indications d'AMM : carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale, carcinome bronchique à petites cellules, carcinome épidermoïde des voies aériennes aéro-digestives supérieures.

- Oxaliplatine (Eloxatine®)

Indications d'AMM : traitement en première ligne des cancers colorectaux métastatiques en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique.

Figure 1 / Structure chimique du cisplatine, carboplatine, oxaliplatine.



4.1. Pharmacocinétique du cisplatine

Le cisplatine présente une pharmacocinétique complexe, bi-compartimentale, et associée à une importante variabilité inter-individuelle.

Métabolisme : le cisplatine est métabolisé en dérivés mono-aquatés et di-aquatés. Ces métabolites possèdent une importante réactivité et forment des liaisons covalentes à l'ADN à l'origine de l'activité cytotoxique. Le dosage du Pt par SAA ne permet pas de distinguer le cisplatine de ses métabolites.

Le cisplatine montre une liaison irréversible de l'ordre de 90 à 95 % aux protéines, sur les protéines de bas poids moléculaire les premières heures, puis les protéines de haut poids moléculaire. C'est la forme libre qui est active (Pt libre ou ultrafiltrable). La phase de distribution est rapide et montre l'existence d'un compartiment profond avec une accumulation tissulaire progressive. Il existe un passage intra-érythrocytaire rapide avec une accumulation progressive dans le globule rouge (demi-vie érythrocytaire de l'ordre de 30 jours). L'élimination est rénale avec un mécanisme de filtration glomérulaire associé à une réabsorption tubulaire.

- La demi-vie du platine total est très longue, de l'ordre de 50 heures.
- La demi-vie du platine libre est rapide de l'ordre de 2 heures.

Sur le plan clinique, le cisplatine montre une néphrotoxicité importante, une ototoxicité, une neurotoxicité, et une myélotoxicité modérée.

Aspects PK/PD – intérêt du dosage plasmatique de Pt

Certaines des études de corrélation PK/PD avec le cisplatine ont été effectuées avec des méthodes analytiques manquant quelquefois de sensibilité et sur de faibles cohortes de patients.

Les corrélations ont essentiellement été montrées avec le platine libre, avec toutefois certaines nuances quant aux différentes conclusions.

- Sur le plan pharmacocinétique : corrélation entre clairance de la créatinine et clairance du Pt libre [20]. Dans une étude de pharmacocinétique de population (285 patients atteints d'une tumeur solide), une corrélation est montrée entre la clairance du Pt libre et la surface corporelle, mais celle-ci est jugée trop faible pour justifier une adaptation de la dose de Pt. L'utilisation de la surface corporelle montre surtout un intérêt dans le cas de surfaces corporelles extrêmes [5]. Les autres co-variables étudiées ne montrent aucune corrélation significative. Dans une autre étude chez 43 patients, une corrélation est établie entre clairance du Pt total et la surface corporelle, la clairance du Pt libre et surface corporelle, et clairance du Pt libre et clairance de la créatinine [30]. Ces résultats confirment et valident l'adaptation des doses de cisplatine en fonction de la surface corporelle [29]. C'est ce qui préconisé dans l'AMM du médicament.
- Une corrélation est établie entre l'aire sous courbe du Pt libre et la réponse tumorale, et l'aire sous courbe des complexes Pt-adduits ADN leucocytaire et la réponse tumorale [25]. Une étude plus récente montre cependant un intérêt limité à adapter la dose de cisplatine en fonction de l'aire sous courbe du Pt (déterminée par des dosages plasmatiques de Pt libre) ou de l'aire sous courbe Pt-adduits ADN chez 16 patients atteints d'un carcinome de la tête et du cou [26].
- Des études récentes ont pu mettre en évidence une corrélation entre la néphrotoxicité du cisplatine et les concentrations plasmatiques de cisplatine inchangé. Le rapport bénéfice/risque néphrotoxique semble être optimal pour une concentration plasmatique maximale Cmax (ou concentration au plateau) comprise entre 1,5 et 2 µg/L [17]. Salas valide une valeur cible de 1,95 mg/L de Pt total dans une étude d'adaptation individualisé de dose chez des patients atteints de cancer testiculaire [24].

4.2. Pharmacocinétique du carboplatine

Le carboplatine montre une pharmacocinétique plus simple que le cisplatine, bi-compartimentale et associée à une forte variabilité inter-individuelle.

- Le carboplatine est également transformé en dérivés mono-aquatés et di-aquatés du platine. Ces métabolites hydratés possèdent une importante réactivité et forment des liaisons covalentes à l'ADN à l'origine de l'activité cytotoxique. Le dosage du Pt par SAA ne permet pas de distinguer le carboplatine de ses métabolites.
- La fixation sur les protéines plasmatiques est réduite et irréversible (40-50 %), essentiellement sur les protéines de faible poids moléculaire. Le carboplatine montre un passage important de la barrière hémato-encéphalique et une absence d'accumulation intra-érythrocytaire.
- L'élimination est exclusivement rénale, uniquement par filtration glomérulaire. Les demi-vies d'élimination du platine total et du platine libre sont respectivement de 24 heures et 6 heures.
- Sur le plan clinique, le carboplatine montre une toxicité rénale et digestive plus faible que le cisplatine. Sa toxicité hématologique (notamment des thrombopénies) est néanmoins plus importante.

Aspects PK/PD – intérêt du dosage plasmatique de Pt

Comme pour le cisplatine, les corrélations sont montrées avec le platine libre.

- Une corrélation clairance de la créatinine/clairance du platine libre est mise en évidence [13].
- Les études PK/PD montrent une corrélation entre l'aire sous courbe du Pt libre et l'incidence de neutropénies [2], et une corrélation entre l'aire sous courbe du Pt libre et la réponse tumorale [12].
- Ainsi, une adaptation individuelle de la posologie de carboplatine est justifiée, et peut être calculée en multipliant l'aire sous courbe « cible » par la clairance du carboplatine. Il s'agit des méthodes prédisant a priori les aires sous courbe. La clairance du carboplatine peut être estimée de manière satisfaisante par les méthodes de Calvert [2], Chatelut [3] ou Egorin [8], qui intègrent le débit de filtration glomérulaire et d'autres co-variables.

La formule de Calvert est la méthode indiquée dans l'AMM, et est recommandée en mono ou polychimiothérapie, y compris dans l'insuffisance rénale :

dose (mg) = AUC × (GFR + 25)

GFR (débit de filtration glomérulaire en mL/min)
AUC (aire sous courbe en mg/ mL.min)

En pratique, le débit de filtration glomérulaire peut être correctement évalué par la clairance de la créatinine.

Les AUC cibles sont fonction des éventuels traitements antérieurs et du protocole thérapeutique selon que le carboplatine est utilisé seul ou en association.

AUC cible envisagée	Chimiothérapie antérieur	Traitement
6-8 mg/mL.min	Carboplatine en monothérapie	Patient non prétraité
4-6 mg/mL.min	Carboplatine en monothérapie	Patient pré-traité
4-6 mg/mL.min	Carboplatine en association	Patient non prétraité

La formule d'Egorin tient compte de la profondeur de la neutropénie observée au cours des cures précédentes. Elle calcule la dose totale en mg/m². La formule de Chatelut utilise la pharmacocinétique de population bayésienne et tient compte du poids, de l'âge, du sexe et de la créatininémie. Les comparaisons des différentes méthodes diffèrent selon les études mais il semble que la formule de Chatelut offre la meilleure exactitude pour le calcul de la clairance du carboplatine [7].

– Un deuxième groupe de méthode consiste à déterminer ou estimer l'aire sous courbe du platine libre au cours de la première administration de carboplatine à dose standard chez le patient. Ce deuxième groupe de méthodes, beaucoup moins utilisées à ce jour, nécessite donc un ou plusieurs dosages plasmatiques du platine libre au cours de la première cure du patient afin d'estimer l'aire sous courbe du platine libre. Là encore, plusieurs modèles ont été développés. Sorensen [28] utilise un modèle basé sur une perfusion de 1 heure de carboplatine et 1 seul prélèvement 2,75 h après la fin de perfusion. Huitema [11] et Chatelut [4] proposent des modèles plus souples et plus précis à partir d'une méthode de calcul bayésienne pour l'estimation de l'aire sous courbe : 2 prélèvements 1 heure et 4 heures après la fin de perfusion pour la méthode de Chatelut. A ce jour, c'est donc pour le carboplatine que le dosage de platine semble être le plus pertinent dans la pratique clinique courante.

4.3. Pharmacocinétique de l'oxaliplatine

La pharmacocinétique de l'oxaliplatine pourrait être qualifiée d'intermédiaire entre celle du cisplatine et celle du carboplatine. Le profil pharmacocinétique initialement décrit comme bi-compartimental est en réalité tri-compartimental, et associé à une variabilité interindividuelle plus faible qu'avec le cisplatine et le carboplatine.

- Le métabolisme de l'oxaliplatine (structure chimique de réactivité intermédiaire) montre une formation de métabolites actifs avec perte de l'oxalate et remplacement par un ou deux atomes de chlore (dichloro-DACH platine et monochloro-DACH platine) et formation de diaquo-DACH platine (DACH : *diaminocyclohexane*). Ces métabolites forment des adduits avec l'ADN à l'origine de l'activité cytotoxique.

- La liaison aux protéines est de l'ordre de 75 à 95 % sur l'albumine avec une distribution tissulaire rapide. Il n'y a pas d'accumulation tissulaire, ni plasmatique. On note un passage intra-érythrocytaire rapide avec une accumulation progressive (demi-vie érythrocytaire de 60 jours). Le volume de distribution du Pt libre est très important (582 L^a) comparativement à ceux du cisplatine et du carboplatine (19 L^a et 17 L^a)

(^a volumes normalisés pour une surface corporelle de 1,73 m²).

- L'élimination du platine est majoritairement rénale par filtration glomérulaire. Les demi-vies d'élimination du platine total et du platine libre sont respectivement de 40 h et 16 h. Une phase terminale d'élimination (phase gamma) mise en évidence par des techniques analytiques plus sensibles montre une demi-vie de 273 heures du platine libre [10].

- L'oxaliplatine ne montre pas de toxicité rénale, ni auditive. La toxicité est essentiellement neurologique (neuropathies sensorielles) dose-dépendante, de type cumulative et lentement réversible. Le mécanisme de cette toxicité semble lié à une chélation entre les ions Ca⁺⁺ et le groupement oxalate de l'oxaliplatine susceptible de bloquer les canaux sodium voltage-dépendants.

Aspects PK/PD – intérêt du dosage plasmatique de Pt

- Dans le cas de l'oxaliplatine, les données sont plus restreintes. Néanmoins, on note l'existence d'une corrélation entre la clairance du platine libre et la clairance de la créatinine, et surtout d'une plus faible variabilité inter-individuelle (comparativement au carboplatine). Enfin, il n'existe pas de relation simple entre la fonction rénale et l'aire sous courbe de platine libre [15, 16]. Une étude de pharmacocinétique de population chez 40 patients atteints d'un cancer colorectal n'a pas mis en évidence de corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et la survenue de neuropathies [6].

- Pour toutes ces raisons, à ce jour, l'intérêt d'une adaptation individualisée de la dose d'oxaliplatine basée sur l'aire sous courbe comme pour le carboplatine n'est pas fondé. Des études pharmacocinétiques chez l'insuffisant rénal ou le patient âgé sont probablement nécessaires pour mieux connaître l'intérêt ou non de posologies individualisées. Des modélisations ont été proposées récemment avec des dosages de platine dans l'urine dans un but d'individualisation thérapeutique [14].

Les posologies d'oxaliplatine recommandées par l'AMM tiennent compte de la surface corporelle (85 mg/m²), sans adaptation systématique de dose en cas d'altération modérée de la fonction rénale.

5. Exposition professionnelle aux médicaments dérivés du platine

Plusieurs méthodes ont été décrites pour évaluer l'exposition professionnelle des infirmières ou préparateurs en pharmacie préparant les chimiothérapies à base de platine. Les tests urinaires de mutagénicité sont peu adaptés en raison d'un grand nombre de faux-positifs. Dans le cas des médicaments dérivés du platine, la recherche et le dosage de platine urinaire chez les agents exposés s'avère être une méthode efficace, nécessitant cependant un recueil urinaire le plus souvent sur 24 heures [2, 18]. La technique utilisée doit être associée à des seuils de détection suffisamment bas, de l'ordre de 0,05 ng/mL en platine voire moins pour une évaluation pertinente et comparative par rapport à une population témoin. La SAAE et surtout l'ICP-MS en raison de sa meilleure sensibilité sont des techniques de référence.

Le dosage du platine (platine libre, platine total) est donc un élément incontournable dans l'évaluation et la connaissance de la pharmacocinétique des médicaments dérivés du platine. C'est également un élément majeur pour les études de corrélation pharmacocinétique/clinique dans un but d'optimisation des schémas thérapeutiques et d'une individualisation des traitements. Néanmoins, dans la pratique clinique courante, le dosage du platine concerne uniquement le carboplatine et occupe à ce jour une place limitée.

Références

[1] Andersson A., Ehrson H., Stability of cisplatin and its monohydrated complex in blood, plasma, and ultrafiltrate – implications for quantitative analysis, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 13 (1995) 639-644.
 [2] Calvert A.H., Newell D.R., Gumbrell L.A. et al., Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function, *J. Clin. Oncol.* 7 (1989) 1748-1756.
 [3] Chatelut E., Canal P., Brunner V., Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics, *J. Natl Cancer Inst.* 87 (1995) 576-580.

[4] Chatelut E., Pivot X., Otto J., A limited sampling strategy for determining carboplatin AUC and monitoring drug dosage, *Eur. J. Cancer* 36 (2000) 264-269.
 [5] De Jongh F., Gallo J.M. et al., Population pharmacokinetics in adults cancer patients, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 54 (2004) 105.
 [6] Delord J., Umlil A. et al., Population pharmacokinetics of oxaliplatin, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 51 (2003) 127-131.
 [7] Donahue A., McCune J., Faucette S. et al., Measured versus estimated glomerular filtration rate in the Calvert equation : influence on carboplatin dosing, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 47 (2001) 373-379.

[8] Egorin M.J., Van Echo D.A., Olman E.A. et al., Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for cis-diamminedichloroplatinum (II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum, *Cancer Res.* 45 (1985) 6502-6506.
 [9] Gebel T., Lantzsich H., Plessox K. et al., Genotoxicity of platinum and palladium compounds in human and bacterial cells, *Mutat. Res.* 389 (1997) 183-190.
 [10] Graham M., Lockwood G., Greenslade D. et al., Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review, *Clin. Cancer Res.* 6 (2000) 1205-1218.
 [11] Huitema A., Mathôt A., Tiben M. et al., Validation of techniques for the prediction of carboplatin exposure : application of Bayesian methods, *Clin. Pharmacol. Ther.* 67 (2000) 621-630.

- [12] Jakobsen A., Bertelsen J.E., Havsteen H. et al., Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer : a danish ovarian cancer group study, *J. Clin. Oncol.* 1997) 193-198.
- [13] Jodrell D.I., Egorin M.L., Canetta R.M. et al., Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer, *J. Clin. Oncol.* 10 (1992) 520-528.
- [14] Kho Y., Jansman F.G., Prins N.H. et al., Population pharmacokinetics of oxaliplatin (85 mg/m²) in combination with 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer, *Ther. Drug. Monit.* 28 (2006) 206-211.
- [15] Kweekel D., Gelderblom H., Guchelaar H. et al., Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy, *Cancer Treat. Rev.* 31 (2005) 90-105.
- [16] Massari C., Brienza S. et al., Pharmacokinetic of oxaliplatin in patients with normal versus impaired renal function, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 45 (2000) 157-164.
- [17] Nagai N., Kinoshita M., Ogata H. et al., Relationship between pharmacokinetics of unchanged cisplatin and nephrotoxicity after intravenous infusions of cisplatin to cancer patients, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 39 (2004) 131-137.
- [18] Nygren O., Lundgren C., Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 70 (1997) 209-214.
- [19] Pierre F., Intérêt de la spéciation dans la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux substances inorganiques, *Ann. Toxicol. Anal.* 13 (2001) 226-231.
- [20] Reece P.A., Stafford I., Russel J. et al., Creatine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients treated with cisplatin : relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity, *J. Clin. Oncol.* 5 (1987) 304-309.
- [21] Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T., Inhibition of cell division in *E. Coli* by electrolysis products from a platinum electrode, *Nature* (1965) 698-699.
- [22] Rosenberg B., Van Camp L., Trosko J.E., Platinum compounds: a new class of potential anti-tumour agents, *Nature* 222 (1969) 385-386.
- [23] Roshchin A.V., Veselov V.G., Panova A.I., Industrial toxicology of metals of the platinum group, *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 28 (1984) 17-24.
- [24] Salas S., Mercier C., Ciccolini J. et al., Therapeutic drug monitoring for dose individualization of cisplatin in testicular cancer patients based upon total platinum measurement in plasma, *Ther. Drug Monit.* 28 (2006) 532-539.
- [25] Schellens J., Ma J., Planting A. et al., Relationship between the exposure to cisplatin, DNA-adduct formation in leucocytes and tumor response in patients with solid tumors, *Br. J. Cancer* 73 (1996) 1569-1576.
- [26] Schellens J., Planting A. et al., Adaptive intra-patient dose escalation of cisplatin in patients with advanced head and neck cancer, *Anticancer Drugs* 12 (2001) 667.
- [27] Smith C.J., Wilson I., Abou-Shakra F.F. et al., A comparison of the quantitative methods for the analysis of the platinum-containing anticancer drug [cis-[amminedichloro(2-méthylpyridine)]platinum(II)] (ZD0473) by HPLC coupled to either a triple quadrupole mass spectrometer or an inductively coupled mass spectrometer, *Anal. Chem.* 75 (2003) 1463-1469.
- [28] Sorensen B., Strömberg A., Jakobsen P. et al., A limited sampling method for the estimation of the carboplatin area under the curve, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 31 (1993) 324-327.
- [29] Urien S., Brain E. et al., Pharmacokinetics of platinum after oral or IV cisplatin: a phase I study in 32 adult patients, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 55 (2005).
- [30] Urien S., Lokiek F. et al., Population pharmacokinetics of total and unbound plasma cisplatin in adult patients, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 57 (2004) 756-763.
- [31] Vanhoe H., Dams R., Versieck J., Use of inductively coupled plasma mass spectrometry for the determination of ultra-trace elements in human serum, *J. Anal. Atom. Spectr.* 9 (1994) 23-31.
- [32] Venitt S., Crofton-Sleigh C., Hunt J. et al., Monitoring exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs: urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption, *Lancet* 1 (1984) 74-77.